

CFC症候群における腫瘍合併例の解析とNoonan症候群類縁疾患と小児血液腫瘍におけるCBLの分子遺伝学的解析

著者	齋藤 由佳
号	81
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第2998号
URL	http://hdl.handle.net/10097/62444

氏 名	さいとう ゆ か 齋藤 由佳
学 位 の 種 類	博士（医学）
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科（博士課程）医科学専攻
学位論文題目	CFC 症候群における腫瘍合併例の解析と Noonan 症候群類縁疾患 と小児血液腫瘍における <i>CBL</i> の分子遺伝学的解析
論文審査委員	主査 教授 呉 繁夫 教授 松原 洋一 教授 有馬 隆博 教授 石岡千加史

論文内容要旨

＜要約＞Noonan 症候群類縁疾患は特徴的顔貌、心疾患、精神発達遅滞を伴う先天奇形症候群で、Noonan 症候群の他に Costello 症候群、cardio-facio-cutaneous (CFC) 症候群が知られている。これらの疾患では RAS/MAPK (mitogen-activated protein kinase) シグナル伝達経路を構成する分子の生殖細胞系列変異（受精卵に端を発し全身にその変異をもつこと）を持つことが明らかになった。RAS/MAPK 経路に関連する分子は多くのがん組織においても遺伝子変異（体細胞変異）が報告されているが、生殖細胞系列に RAS/MAPK 関連遺伝子変異を有する患者の正確な悪性腫瘍合併の頻度、腫瘍発症のメカニズムはわかっていない。Noonan 症候群では若年性骨髄単球性白血病（JMML）様骨髄増殖性疾患や白血病の合併が、Costello 症候群では横紋筋肉腫、神経芽腫、膀胱癌等の悪性腫瘍の合併が知られているが、CFC 症候群ではこれまで悪性腫瘍の合併は稀とされていた。そこで、CFC 症候群における悪性腫瘍合併の頻度、合併する腫瘍の種類と予後、生殖細胞系列の遺伝子変異の発癌への関与について検討するため、CFC 症候群に腫瘍を合併した 2 例（悪性リンパ腫 1 例、JMML 様骨髄増殖性疾患 1 例）の解析を行った。2 例ともに生殖細胞系列の *BRAF* 変異が同定された。東北大学遺伝病研究室から過去に報告している CFC 症候群に急性リンパ性白血病（ALL）を合併した 2 例を加えた 4 例について検討したところ、4 例ともに生殖細胞系列の *BRAF* 変異を有していた。4 例中 2 例は乳児期早期に発症しており、生殖細胞系列の *BRAF* 変異が血液腫瘍の発生に関与している可能性が考えられ、CFC 症候群においても悪性腫瘍、特に血液腫瘍の合併に注意が必要であることが明らかになった。

また、近年、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）等の骨髄球系腫瘍にて遺伝子変異が報告されている E3 ユビキチンリガーゼ *CBL* の変異を生殖細胞系列に持つ症例で、Noonan 症候群に一部類似した症状を持つことが報告された。しかし、生殖細胞系列に *CBL* 変異を持つ患者

の臨床像は、症例数が少ないこともあり、明らかにはされていない。また、小児血液腫瘍においては JMML 等、一部の血液腫瘍において *CBL* 変異が報告されているが *CBL* 変異の機能は正確にはわかっていない。そこで、新規に同定された *CBL* の Noonan 症候群類縁疾患、血液腫瘍における役割を明らかにすることを目的とし、Noonan 症候群類縁疾患と小児血液腫瘍において *CBL* の解析を行い、急性 T 細胞性白血病 (T-ALL) の 1 例にて *CBL* ホモ接合体変異 (体細胞変異) を、JMML の 1 例にてヘテロ接合体変異 (生殖細胞系列変異) を同定した。機能解析の結果、*CBL* 変異は受容体チロシンキナーゼのユビキチン化障害により、RAS/MAPK 経路を活性化させる可能性が示唆された。本研究は T-ALL における *CBL* 変異のはじめての報告であり、*CBL* 変異が T-ALL の発症に関わっている可能性が示唆された。

生殖細胞系列に RAS/MAPK 関連の遺伝子変異を持つ場合は腫瘍合併に注意が必要であり、生殖細胞系列の遺伝子解析は、腫瘍合併率、合併する腫瘍の種類の予測に役立つ。

審査結果の要旨

博士論文題目 CFC 症候群における腫瘍合併例の解析と Noonan 症候群類縁疾患と小児血液腫瘍における *CBL* の分子遺伝学的解析

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 小児病態学 分野

学籍番号 氏名 齋藤 由佳

Noonan 症候群類縁疾患は特徴的顔貌、心疾患、精神発達遅滞を伴う先天奇形症候群で、Noonan 症候群の他に Costello 症候群、cardio-facio-cutaneous (CFC) 症候群が知られている。これらの疾患では RAS/MAPK (mitogen-activated protein kinase) シグナル伝達経路を構成する分子の生殖細胞系列変異（受精卵に端を発し全身にその変異をもつこと）を持つことが明らかになった。RAS/MAPK 経路に関連する分子は多くのがん組織においても遺伝子変異（体細胞変異）が報告されているが、生殖細胞系列に RAS/MAPK 関連遺伝子変異を有する患者の正確な悪性腫瘍合併の頻度、腫瘍発症のメカニズムはわかっていない。Noonan 症候群では若年性骨髄単球性白血病 (JMML) 様骨髄増殖性疾患や白血病の合併が、Costello 症候群では横紋筋肉腫、神経芽腫、膀胱癌等の悪性腫瘍の合併が知られているが、CFC 症候群ではこれまで悪性腫瘍の合併は稀とされていた。そこで、CFC 症候群における悪性腫瘍合併の頻度、合併する腫瘍の種類と予後、生殖細胞系列の遺伝子変異の発癌への関与について検討するため、CFC 症候群に腫瘍を合併した 2 例（悪性リンパ腫 1 例、JMML 様骨髄増殖性疾患 1 例）の解析を行った。2 例ともに生殖細胞系列の *BRAF* 変異が同定された。東北大学遺伝病研究室から過去に報告している CFC 症候群に急性リンパ性白血病 (ALL) を合併した 2 例を加えた 4 例について検討したところ、4 例ともに生殖細胞系列の *BRAF* 変異を有していた。4 例中 2 例は乳児期早期に発症しており、生殖細胞系列の *BRAF* 変異が血液腫瘍の発生に関与している可能性が考えられ、CFC 症候群においても悪性腫瘍、特に血液腫瘍の合併に注意が必要であることが明らかになった。

また、近年、急性骨髄性白血病 (AML)、骨髄異形成症候群 (MDS)等の骨髄球系腫瘍にて遺伝子変異が報告されている E3 ユビキチンリガーゼ *CBL* の変異を生殖細胞系列に持つ症例で、Noonan 症候群に一部類似した症状を持つことが報告された。しかし、生殖細胞系列に *CBL* 変異を持つ患者の臨床像は、症例数が少ないこともあり、明らかにされていない。また、小児血液腫瘍においては JMML 等、一部の血液腫瘍において *CBL* 変異が報告されているが *CBL* 変異の機能は正確にはわかっていない。そこで、新規に同定された *CBL* の Noonan 症候群類縁疾患、血液腫瘍における役割を明らかにすることを目的とし、Noonan 症候群類縁疾患と小児血液腫瘍において *CBL* の解析を行い、急性 T 細胞性白血病 (T-ALL) の 1 例にて *CBL* ホモ接合体変異 (体細胞変異) を、JMML の 1 例にてヘテロ接合体変異 (生殖細胞系列変異) を同定した。機能解析の結果、*CBL* 変異は受容体チロシンキナーゼのユビキチン化障害により、RAS/MAPK 経路を活性化させる可能性が示唆された。本研究は T-ALL における *CBL* 変異のはじめての報告であり、*CBL* 変異が T-ALL の発症に関わっている可能性が示唆された。

生殖細胞系列に RAS/MAPK 関連の遺伝子変異を持つ場合は腫瘍合併に注意が必要であり、生殖細胞系列の遺伝子解析は、腫瘍合併率、合併する腫瘍の種類の予測に役立つ。

以上は、Noonan 症候群類縁疾患の病態や急性 T 細胞性白血病の発生機序の一端を明らかにした画期的な研究であり、学位論文としてのふさわしい内容である事を認める。